

Method and apparatus for making quantitative measurements of localized accumulations of target particles having magnetic particles bound thereto

Patent number: JP2001524675T

Publication date: 2001-12-04

Inventor:

Applicant:

Classification:

- international: G01N27/72; G01N33/543; G01N33/553

- european: G01N33/483; G01N33/487; Y01N8/00; Y01N12/00

Application number: JP20000522455T 19980827

Priority number(s): WO1998US17815 19980827; US19970975569
19971121

Also published as:

WO9927369 (A1)
EP1036328 (A1)
US6046585 (A1)
CA2311301 (A1)
EP1036328 (B1)

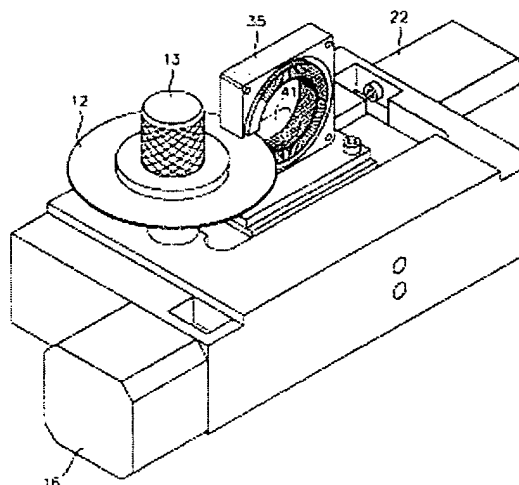
more >>

Report a data error he

Abstract not available for JP2001524675T

Abstract of corresponding document: **US6046585**

Apparatus for quantitatively measuring groups of magnetic particle. The particles are complexed with substances to be determined and are excited in a magnetic field. The magnetic particles are thereby caused to oscillate at the excitation frequency in the manner of a dipole to create their own fields. These fields are inductively coupled to sensing coils fabricated in a gradiometer configuration. The output signals from the sensing coils are appropriately amplified and processed to provide useful output indications.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-524675

(P2001-524675A)

(43)公表日 平成13年12月4日(2001.12.4)

| (51)Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テ-マ-ト* (参考) |
|--------------------------|-------|---------------|-------------|
| G 0 1 N 27/72 | | G 0 1 N 27/72 | 2 G 0 5 3 |
| 33/543 | 5 4 1 | 33/543 | 5 4 1 A |
| 33/553 | | 33/553 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 32 頁)

(21)出願番号 特願2000-522455(P2000-522455)
(86)(22)出願日 平成10年8月27日(1998.8.27)
(85)翻訳文提出日 平成12年5月18日(2000.5.18)
(86)国際出願番号 P C T / U S 9 8 / 1 7 8 1 5
(87)国際公開番号 W O 9 9 / 2 7 3 6 9
(87)国際公開日 平成11年6月3日(1999.6.3)
(31)優先権主張番号 0 8 / 9 7 5 , 5 6 9
(32)優先日 平成9年11月21日(1997.11.21)
(33)優先権主張国 米国 (U S)

(71)出願人 クォンタム デザイン, インク,
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
92121, サン ディエゴ, ソレント バレ
ー ロード 11578, スイート 30
(72)発明者 シモンズ, マイケル, バンクロフト
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
92014, デル マー, サン バレー ロー
ド 4519
(74)代理人 弁理士 廣江 武典
Fターム(参考) 2G053 AB01 BA04 BA05 BB04 BC14
CA03

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 磁気粒子の局所的蓄積を定量的に測定する方法及び装置

(57)【要約】

【課題】 磁性粒子群の定量測定装置が開示されている。

【解決手段】 粒子は決定される物質と複合化され、磁界内で励起される。磁性粒子(11)は励起周波数で振動し、自身の磁界を発生させるべく双極子のように振舞う。これら磁界はグラジオメータ形態に接続されたセンサーコイル(43)に誘導的にカップリングされる。センサーコイルからの出力信号は適当に増幅され、処理されて利用可能な出力表示を提供する。

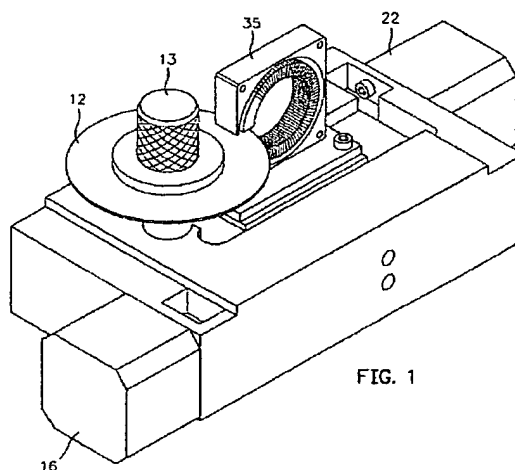


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ターゲット粒子の定量測定のための磁性粒子を採用する装置であって、該磁性粒子と該ターゲット粒子とは結合されて磁性結合複合体サンプルを形成し、本装置は、

前記サンプルが定義されたパターンでデポジットされる可動サブストレート(12)と、

該サンプルに交互磁界を適用するマグネタイザーと、

出力信号コンダクター(45)を有した磁界(43)センサー要素と、

該サンプルを該磁界内に移動させ、得られた出力信号を有する該センサー要素と作用関係にする移動装置(22、23、24、25及び14、15、16、17)と、

プロセッサとアナライザー要素を含んでおり、該センサー要素からの前記出力信号を変換させ、パターンにて前記サンプルの量の信号表示を提供する信号プロセッサ(62、64、65、66)と、

該表示信号を利用可能な形態に変換させる装置(67)と、
を含んでいることを特徴とする装置。

【請求項2】 センサー要素は誘導センサーコイルであることを特徴とする請求項1記載の装置。

【請求項3】 センサー要素は2つの離れたセンサーコイルであることを特徴とする請求項2記載の装置。

【請求項4】 センサーコイルはグラジオメータ形態で接続されていることを特徴とする請求項3記載の装置。

【請求項5】 センサーコイルは円形の螺旋形状であることを特徴とする請求項3記載の装置。

【請求項6】 センサーコイルは長方形であることを特徴とする請求項3記載の装置。

【請求項7】 移動装置はサンプルとマグネタイザーとの間で平面的モーションを提供することを特徴とする請求項1記載の装置。

【請求項8】 移動装置は、

マグネタイザーを可動サブストレートに対して線状に移動させるモータ（22）及びスクリュー構造（23、24、25）と、

該可動サブストレートとサンプルとを所定の方式で該マグネタイザーを越えて移動させるモータ構造（14、15、16、17）と、
を含んでいることを特徴とする請求項7記載の装置。

【請求項9】マグネタイザーは、

片側にギャップ（32）を有した環状コア（31）と、

該環状コアに巻き付けられ、該ギャップをオープン状態に残すドライブコイル（33）と、

AC電力を該ドライブコイルに適用する手段と、
を含んでいることを特徴とする請求項1記載の装置。

【請求項10】環状コアとドライブコイルとにカップリングされているフィードバックループ（34）をさらに含んでおり、その出力は信号プロセッサ（62）に接続されており、該信号プロセッサに外部的要因による誤差を自己補正させることを特徴とする請求項9記載の装置。

【請求項11】センサー要素（43）は、ギャップと固定関係にあつて該ギャップ内に延び入るセンサーサブストレート（41）上に搭載されていることを特徴とする請求項9記載の装置。

【請求項12】センサー要素は、センサーサブストレートに搭載され、グラジオメータ形態で接続されている2つの離れたセンサーコイルであり、該センサーコイルはギャップ内に配置されていることを特徴とする請求項11記載の装置。

【請求項13】信号プロセッサは、

センサー要素の出力にカップリングされている増幅器（61）と、

その出力信号をコンディショニングするために該増幅器に接続されている位相検出器（62）と、

該出力信号をデジタル形態に変換させるA/D変換器と、

そのデジタル信号を受領して有用な形態に変換させ、本装置にコントロール信号を提供するコンピュータ手段（65、66、67）と、
を含んでいることを特徴とする請求項1記載の装置。

【請求項14】可動サブストレートは、複数パターンのサンプルをデポジットできるディスクであり、

モータは信号プロセッサからの信号に従って該ディスクを回転させるステップモータであることを特徴とする請求項8記載の装置。

【請求項15】センサーサブストレートは長形であり、その手前側にボンディングパッド(40、42)を有しており、該ボンディングパッドには該センサーサブストレートの先端側に搭載されているセンサーコイルとの間で信号をコミュニケーションするコンダクター(44、49)が接続されており、該センサーサブストレートは、該ボンディングパッドと該センサーサブストレートの手前側の周囲に提供された導電シールド(46)をさらに含んでおり、ストレー信号と妨害ピックアップとを減少させることを特徴とする請求項12記載の装置。

【請求項16】磁性結合複合体サンプルを形成するために磁性粒子にカップリングされたターゲット粒子を定量測定する方法であって、

サブストレート(12)上に少なくとも1つのサンプルパターン(11)をデポジットさせるステップと、

所定の箇所に磁界を発生させるステップと、

所定の方法で前記サンプルパターンを該磁界内で移動させ、そのパターンで前記磁性粒子を励起させ、内部に振動を発生させるステップと、

該磁性粒子の振動で発生された磁界を検出するステップと、

該振動磁性粒子の量を表す信号を発生させるステップと、

該信号を有用な形態に変換させるステップと、

を含んでいることを特徴とする方法。

【請求項17】検出ステップはグラジオメータ形態で接続されたペアのセンサーコイル(43)で達成されることを特徴とする請求項16記載の方法。

【請求項18】サブストレートは回転ディスクであることを特徴とする請求項16記載の方法。

【請求項19】磁界はドライブコイル(33)を巻き付けた環状コア(31)のギャップ(32)内で発生されることを特徴とする請求項18記載の方法。

【請求項20】ディスクの周辺の少なくとも一部に間隔を開けてサンプルパター

ン群をデポジットするステップと、

環状コアのギャップ内に該ディスクの周辺を移動させるステップと、

該ディスクを回転させ、該ギャップに前記サンプルパターンを通過させるステップと、

をさらに含んでいることを特徴とする請求項19記載の方法。

【請求項21】磁界はドライブコイル(33)を巻き付けた環状コア(31)内で発生され、変換ステップは信号プロセッサで達成され、本方法は、

前記ドライブコイルにACドライブ信号を適用して磁界を発生させるステップと、

該ドライブコイル内の該ACドライブ信号を表す信号を前記信号プロセッサ(62、64、65、66)にフィードバックするステップと、

該フィードバック信号を利用して外部の影響による誤差を補正するステップと、

をさらに含んでいることを特徴とする請求項16記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本願発明は一般的に磁気粒子(magnetic particles)の存在の検出に関し、特に磁気粒子の蓄積の定量測定(quantitative measurement)に関する。その測定は、AC磁力励起(magnetic excitation)及び励起周波数での粒子の磁気モーメント(magnetic moment)の振動強度(amplitude of oscillation)の誘導検出(inductive sensing)を利用する。

【0002】

【従来技術】

微小粒子が存在する混合物または溶液内の微小粒子の存在あるいは密度を決定する技術が囑望されている。場合によっては有機化合物の非常に低密度を測定することが望ましい。例えば薬剤においては、生理液(例えば血液または尿)に自然に存在するか、生体システムに導入されたもの(例えば薬品や汚染物)である所定種の分子(通常は溶液内)の密度を決定することは非常に有益である。

【0003】

特定の対象化合物(分析物)の存在を検出するのに使用される1つの方法は、免疫分析(immunoassay)であり、所定の分子種(molecular species)(一般的にリガンドと呼称)の検出は第2分子種(多くの場合にアンチリガンドと呼称)またはリセプターの使用で達成される。それらは特に第1対象化合物に結合する。対象リガンドの存在はリガンドのアンチリガンドへの結合の程度を測定または推断(infer)することで直接的または間接的に検出される。

【0004】

いくつかの検出及び測定方法は米国特許4537861号(エリングズ他)に紹介されている。この特許は、典型的には抗原と抗体とであるリガンドとアンチリガンドとの間での結合反応の溶液内均質免疫分析を達成するいくつかの方法を教示している。エリングズの教示は、アンチリガンド物質とリガンド物質の分離領域の三次元アレイ(spatial array)によって形成される三次元パターン(spatial pattern)を創出することである。このリガンド物質は、アンチリガンド物質の

分離領域の三次元アレイと反応するように分散されており、三次元パターン内のリガンドとアンチリガンドとの間で結合反応を発生させる。結合された複合体(bound complexes)は特定の物理特性でラベル化されている。ラベル化された結合複合体が三次元パターンに蓄積されてから、装置はスキャン処理されて望む免疫分析が実行される。スキャナーは蛍光、光密度、光拡散、色彩及び反射等を利用したものでよい。

【0005】

エリングズによれば、ラベル化された結合複合体は特別に準備された表面セグメント(surface segment)に蓄積されるか、光学的に透明な導管または容器内に蓄積される。その蓄積は、結合複合体が帯磁力粒子を内包する箇所において溶液に対して局部的に磁界を発生させることで行う。磁性粒子は0.01ミクロンから50ミクロンのサイズを有している。結合複合体が溶液内で蓄積されると、前述のスキャニング技術が利用される。

【0006】

磁性の不活性マトリックス物質から製造された磁性粒子は生化学の分野で長期にわたって使用されてきた。それらは直径が数ナノメートルから数ミクロンにわたり、15%から100%の磁鉄鉱を含んでいよう。それらはしばしば超強磁性粒子として記述されており、あるいは大きなサイズにおいては磁性ビーズとして記述される。通常の方法論は粒子の表面を生物学的に活性である物質でコーティングさせる。そのコーティングによって特定の微小対象物または粒子(蛋白質、ウイルス、細胞、DNAフラグメント等)と強力に結合するようになる。粒子は次に“ハンドル”となり、そのハンドルで目的物は、通常は強力な永久磁石を活用する磁力勾配を利用して移動あるいは不動とされる。エリングズ特許は磁性粒子を使用したタッグ処理の1例である。希土磁石及び鉄極物体(iron pole pieces)を使用して特別に構成した装置がこの目的で商業的に利用できる。

【0007】

これら磁性粒子は結合粒子を移動または不動にするために使用されているだけであるが、実験では結合物体の存在を検出するためにタッグとして粒子が使用されている。このタッグ処理は通常は対象物体に結合された放射性、蛍光性、ある

いは蛍光性分子によって行われる。少量でも検出が可能であれば磁性タグは非常に魅力的である。なぜなら、他のタグ処理技術は様々な弱点を有しているからである。放射性を利用した方法は健康と廃棄問題を提起する。それらは比較的に遅速でもある。蛍光性あるいは蛍光性を利用した技術は測定感度と力学範囲に問題を含んでいる。なぜなら、発生された光子はサンプル内の他の物質で吸収されるからである。1988年4月21日公告の日本特許公告63-90765号（藤沢他）を参照。

【0008】

非常に小型である磁性粒子からの信号は非常に弱いので、研究者が超伝導量子妨害装置(Superconducting Quantum Interference Devices:SQUID)に基づく検出器の開発を求めてきたことは当然であった。SQUIDアンプは多くの状況で磁界の最も高感度である検出器として知られている。しかしながらこの取り組みにはいくつかの困難が伴う。SQUIDのピックアップループ(pickup loop)は低温に保たねばならず、サンプルはこれらループに対して非常に緊密なカップリングを提供するために冷却されなければならない。この処理は測定を非常に時間がかかるものとしている。SQUIDと冷却機器の複雑性によって、それらは安価なデスクトップ型機器に使用するには不適である。超伝導体を利用したものであってもこれらの問題を解消させない。それどころかいくつかの新規な問題を提起する。（藤沢他）

磁性粒子の検出及び定量化にはさらに伝統的な方法が存在する。それらは磁力を活用するものであり、サンプルは強力磁力勾配内に置かれ、サンプルに加えられる力が計測される。この計測は典型的には磁力勾配の変動に連れたサンプルの重量変動のモニタリングで行われる。この技術の1例はロール特許5445970号及び5445971号に解説されている。さらに複雑な技術は微細加工された片持梁の歪みや振動に対する粒子の影響度を測定する（バセルト他、力顕微鏡技術に基づくバイオセンサー、海洋研究所、Vac.科学技術誌、14巻、2号（5ページ）（1996年4月））。これらの方法は限定的である。すなわち、それらの技術は本質的に磁性のものを力学的反応に置換するからである。この物理反応は、振動、粘性、浮力等の他の物理作用と明瞭に区別されなければならない。

【0009】

従って、安価で、室温での利用が可能で、デスクトップ型で採用でき、非常に少量の磁性粒子を直接的に検出して定量化させるものが望まれている。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

一般的に、本願発明は対象である磁性粒子（例、磁鉄鉱）及びそれらのカップリングされた物質の非常に少量の蓄積を直接的に検出して測定する方法と装置とを提供する。

【0011】

【課題を解決するための手段】

本願発明は本質的にターゲット粒子の定量的測定のために磁性粒子を採用する装置で成る。それらターゲット粒子と磁性粒子とは結合されて結合複合体サンプルを形成する。この装置は、定義されたパターンでサンプルをデポジットするための可動サブストレート(movable substrate)と、サンプルに交互磁界(alternating magnetic field)を適用するためのマグネタイザー(magnetizer)と、出力信号コンダクター(output signal conductor)を備えた磁界センサー要素と、サンプルを磁界内に移動させ、得られる出力信号を有したセンサー要素と作用関係を持たせる装置と、センサー要素からの出力信号を変換させ、サンプルの量をパターンで示す信号を提供するためのプロセッサーとアナライザー要素とを含んだ信号プロセッサーと、量を示す信号を利用可能な形態に変換する装置と、を含んでいる。

【0012】

磁性粒子またはビーズは知られた方法でターゲット粒子にカップリングされ、磁性サンプル要素または磁性結合複合体を提供する。明瞭に定義されたパターンの磁性サンプル要素は平坦なサブストレート上にデポジットされる。次に高強度高周波磁界が適用され、このサンプルの磁鉄鉱(magnetite)の粒子を励起(excite)させる。これで粒子は励起周波数にて振動する局性双極子(localized dipole)のごとくに振舞う。サンプルからの磁界はグラジオメータ形態(gradimeter configuration)にアレンジされた誘電センサーコイル(inductive sensing coil)の

アレイに緊密にカップリングされる。この形態はセンサーコイルを、サンプルの励起に利用される大型で均質な磁界に対して基本的に鈍感にする。さらに、コイルの配置形態はサンプルの三次元パターンにマッチするようにデザインされており、サンプルとコイルの相対的ポジションとは明確に区別できる大きな反応を提供する。センサーコイルに印加される電圧は注意して増幅され、位相検出法(phase-sensitive detection)によって処理される。ドライブフィールド(drive field)自体からの誘電ピックアップ(inductive pickup)は位相検出回路に対する基準信号として作用する。位相検出器の出力はさらにフィルター処理されてデジタル処理される。

【0013】

信号強度はサンプルをセンサーコイルアレイに対して移動させることで調整される。これで、コイルのアンバランス、ドライブフィールドの均質性、回路の混線、並びにサンプル自体に無関係な他の信号源による信号が排除される。サンプルポジションに関する信号強度のデジタル形状は適当なカーブフィッティング技術(curve fitting technique)を利用して理論的な反応と比較される。これで、固有の機器ノイズとドリフトにも拘わらずサンプルの磁性内容の非常に正確な予想が可能となる。

【0014】

【発明の実施の形態】

本願発明の目的、利点並びに特徴は添付の図面を参照して以下の詳細な説明を読めば自ずと理解されよう。図1と図3に本願発明の好適実施例が示されている。

I. リーダモジュール(reader module)

リーダモジュールはいくつかの特徴的なサブシステムを含んでいる。すなわち、測定のため、及びシステム内での必要な相対的モーションを提供するための、磁性結合複合体サンプル(magnetic bound complex sample)がデポジットされているサブストレートを備えたサンプルモーションコントロールと、サンプルに励起信号を適用するマグネタイザーと、サンプル内で発生された信号のピックアップ手段として機能するセンサーコイルと、マグネタイザーのコイルにドライブ電

流を供給するドライブ回路と、出力信号を受領して処理するためにセンサーコイルにカップリングされている増幅器/位相検出器/デジタイザーと、外部のパソコン（PC）とリーダモジュールとの間の双方向コミュニケーションを提供するマイコンチップとである。

【0015】

A. サンプルモーションコントロール

磁性粒子は従来方法でターゲット粒子にカップリングされ、磁性結合複合体サンプルが提供される。ターゲット粒子は、原子、個々の分子及び生物細胞等を含むであろう。磁性結合複合体サンプルはサブストレートまたはディスク12（図3）の周囲付近に所定のポジションで数個から数百個の粒子の蓄積体としてデポジットされる。結合複合体を形成させ、ディスク上の予め定義されたスポットに接着させる手段は周知であり、標準的な技術を利用する。ディスクは歯型ホイール14に向かって下方に延びる軸シャフト13上に搭載されている。ステッピングモータ16のごとき適当な回転装置は、その先端にワームギヤ部材15を備えて延び出るシャフト17を有している。モータはPC66からワイヤ18を介して提供される信号に応じてディスク12の回転モーションをコントロールする。もちろん、望むならば、PCと本願発明のシステムと間のワイヤレスカップリングも可能である。

【0016】

この好適実施例においては、ディスク12は直径が約4.7mmであり、厚みが約0.25mmである。ガラス、プラスチックまたはシリコン等で提供できる。その厚み範囲は約0.1mmから約1.0mm程度が現実的であろう。この実施例では、軸シャフト13でディスク12に接続されているホイール14は120の歯を供えたワームギヤ減速器を介してモータ16によって回転される。もちろん、異なる仕様を有した回転駆動も可能である。

【0017】

マグネタイザー21は、モータシャフト24に40回転/サイクルのリードスクリュウ23を有したステップモータ22のごとき回転装置によってディスク12に対して直線的に移動される。ボス(boss)25は、螺旋状リードスクリュウネ

ジがカップリングされる内ネジ溝を備えた穴を有して提供されている。コントロール信号はワイヤ26を介してマイクロコンピュータ65からモータ22に適用される。ここに解説されている回転駆動の仕様は例示を目的としたものである。異なる特徴を備えた他の適当な要素も利用が可能である。

【0018】

B. マグネタイザー

この好適実施例においては、直径が約30mmであるフェライト環状コア31(図4)が約1.5mmの幅であるギャップ32を有して形成されている。ドライブコイル33はギャップに関して対称に環状コア31の約270°にわたる単層として巻かれている。フィードバックループ34はギャップから反対側である180°付近にて環状体に巻き付けられている。ループ34はコイル33の外側またはコイル33と環状コアとの間でよい。ループ34はフィードバック機能に応じて必要であり適当である数回から多数回巻き付けられたものである。フィードバックループの目的は、ギャップ32のフィールドを検出して表示させ、温度ドリフト等の現象に対して信号処理または出力回路を自己補正させるためである。これは精度を上げるために使用されるものであり、システムの適正なオペレーションにとって必須のものではない。この環状マグネタイザー構造は、例えばファイバークラス製である絶縁ハウジング35に搭載される。ハウジング35はギャップ32のポジションに対応してスリット36を有している(図4)。以下で解説するように、このスリット/ギャップは回転ディスク12のエッジ部を選択的に受領し、センサーコイルサブストレートのためのスペースを提供するように形状化されている。

【0019】

C. センサーコイル

図2、図4及び図4Aに示す絶縁サブストレート41はハウジング35内のスリット36に搭載されており、ギャップ32内に延び入っている。ボンディングパッド40、42はその手前側に提供されており、センサーコイル43はその先方側に隣接してサブストレート上に搭載されている。好適には、サブストレートはサファイヤ製またはシリコン製であり、センサー要素は薄フィルム状の銅製コ

イルである。サブストレートとセンサーコイルの製造には標準薄フィルム製造技術が利用できる。各コイルとの間のリードは2つの異なる層上に存在する。例えば、入ってくるトレース49は標準フォトリソグラフ処理法でサブストレート表面に設置し、スパット処理された石英層で入ってくるリードをカバーし、次にコイル43と出力リード44も同様に処理し、石英の保護層でカバーすることができる。層間の接続には通常の手段が利用できる。

【0020】

グラジオメータ形態を提供するように連続的に接続されたセンサーコイルは導電性トレース44、49でボンディングパッド40、42に接続され、そこから信号処理回路に対して熱ペアワイヤ45で接続される。このペアワイヤアレンジはストレー信号(stray signal)あるいは妨害ピックアップを減少させるために採用されている。

【0021】

図2に示す螺旋状形態では、コイルトレースは幅が約5ミクロンであり、トレース間のピッチは約10ミクロンである。センサーコイルトレースの厚みは通常は約1ミクロンである。各完成コイルの直径は約0.25mmである。

【0022】

サブストレート41を比較的に長くて狭くするために、ボンディングパッド40、42は環状ギャップから比較的に離れて提供される。それでハンダ付けされたリード45のストレーピックアップが減少する。金属シールド46(図4B)を、ストレー信号あるいは妨害ピックアップをさらに減少させるためにボンディング領域周囲に採用することが可能である。サブストレートの接続(手前側)端部はワイヤ接続が完了した後にスリット50内に滑り込まれる。シールドは本質的に、典型的には銅形成物である短い厚壁シリンダで成る。シールドは電気シールドを提供し、物理的な取り扱いを容易にするが、本願発明のオペレーションにとっては必須なものではない。

【0023】

センサーコイルの別実施例は図5に図示されている。コイル47の平面形状は長方形である。トレースの寸法は図2のコイルとほぼ等しく、合体させたコンボ

ジットコイルの幅も約0.25mmである。コイル長は約1mmから2mmであり、コイルはリード48、51によってボンディング領域52、53に接続されている。

【0024】

D. ドライブ回路

図4の左側に示されている磁性ドライブ回路はペアで提供されている高電流高速アンプ54、55の周囲に提供されている。変電器一次巻(transformer primary winding)56で提供される電力で、増幅器は約200KHzにてコイル33を磁性化あるいはドライブするために約1アンペア以上のドライブ電流を提供する。このドライブ回路はセンサーループまたはコイル43、47の通常モードノイズピックアップを減少させるために高精度でバランス処理されている。

【0025】

磁性化コイルの周囲でループ34にカップリングされている小型の二次巻57はコントロールされた強度と周波数での振動を維持させるために増幅器54、55にフィードバック電圧を提供する。この二次巻57は以下で解説する位相検出器回路のための最良基準信号をも提供する。

【0026】

E. 増幅器/位相検出器/デジタイザー

ディスクリートな構成要素を使用することでさらに優れたノイズ処理は可能であろうが、低ノイズ集積増幅器はこの回路の基礎である。増幅器61は、通常モードノイズ信号を減少させ、マグネタイザーとセンサーコイルのアンバランスを消去させる便利な方法を提供するためにセンサーコイルにカップリングされた変電器である。この変電器カップリングは従来式であり、増幅器61内に提供されており、図面には紹介されていない。位相検出器62も特殊集積回路の周囲に提供されている。位相検出器の出力は低パスフィルター63に適用され、A/D変換器64でデジタル化される。この変換器は、例えば高性能である20ビットシグマ-デルタコンバータである。この変換器チップは60Hz及び50Hzの両方で優れたハミング音除去(hum rejection)を提供し、機器の精度を向上させるのに非常に有効である。これは特製であり、いくつかの製造業者から入手できる

。

【0027】

F. マイクロコンピュータ

マイコン65はモトローラHC11のごときマイクロプロセッサチップを内蔵しており、PC66のシリアルポートに接続することでPC66との双方向シリアルコミュニケーションをサポートする内蔵ポートを有している。さらに、シリアルA/D変換器64及びステッパモータ16と22とのコミュニケーションのための特殊部品を備えている。マイコン65に直接的にプログラムされた単純なコマンド言語によってPCにコマンドを送らせ、レスポンスとデータとを受領させる。

【0028】

G. 利用者とのインターフェース

PCは本願発明のシステムのための操作コマンドを提供する。PCは、例えばマイコンからRS232インターフェースを介してシステムを運用させる。

II. システムの運用

比較的単純で知られた方法によって、明瞭に定義されたドットまたはパターンの磁性粒子複合体サンプルがディスク12の周辺部の一箇所または複数箇所にデポジットされる。PCからのコントロール信号に従って、ステッパモータ22にエネルギーが提供され、リードスクリュー23を回転させてマグネタイザー構造体をサンプルディスク12の方向に移動させる。ディスク12の周辺部のサンプルポジション11が環状ギャップ32の中央部のセンサーコイル43、47と整合したとき、ステッパモータ22は停止し、高強度（例えば1アンペア）、高周波（200KHz）の信号が環状ドライブコイル33に適用される。次にPC66からの信号がステッパモータ16にエネルギーを送り、ディスクを回転させ、サンプルのドットをセンサーコイルを通過させて移動させる。ギャップ32の高強度高周波磁界はギャップ内のサンプルの磁性粒子を励起させる。環状体を飽和させるように励起させることが意図されており、ギャップの磁界は約1000エルステッドとなる。粒子は励起周波数で磁力的に振動(oscillate)し、局性双極子のごとく振舞う。磁性粒子をセンサーコイルに物理的に接近させると、サ

ンプルからの磁界はグラジオメータ形態のセンサーコイルに緊密にカップリングされる。センサーコイルのグラジオメータ形態のため、大型で均質な励起磁界によるセンサーコイルの出力は実質的にゼロとなる。できる限り大きなレスポンスを得るため、センサーコイルの形状はサンプルの三次元パターンにマッチさせる。すなわち、サンプルパターンドットは径が約0.25 mm以内となる。レスポンス信号はサンプルとコイルの相対的ポジションで大きく変化する。

【0029】

ドライブ磁界の存在及びサンプルの不存在でのセンサーコイルからの信号は本願発明の信号処理部分に対する基準信号として作用する。サンプルが1つのセンサーコイル、次に他方のコイルを通過するとき、それらコイル出力信号の位相は図6に示すように180°逆転し、非常に有効な検出技術を提供する。誘導された電圧は増幅器61によって増幅され、位相検出器62で処理される。その信号はフィルター処理され、デジタル化処理され、マイコン65でPCに送られ、PCに出力信号を提供する。表示器67はシステムオペレータに有効な情報を提供するものであればどのようなものでも構わない。視覚的表示装置、数値表示装置またはグラフ表示装置であっても構わず、または点灯式表示装置でも、可聴式表示装置でも、それらの組み合わせでも、別の形態の表示装置であってもよい。

【0030】

出力信号強度はサンプルをセンサーコイルのアレイに関して移動させることで調整される。これで、システム及び外部入力だけにより、サンプルとは無関係の信号を排除できる。サンプルポジションに関する信号強度のデジタル形状は、適当な従来型カーブフィッティング技術(curve fitting technique)を利用してPC66に保存された理論的レスポンス形状と比較される。この操作の結果は、本質的な機器ノイズ及びドリフトを排除したサンプルの磁性内容の非常に正確な予想である。

【0031】

本願発明の好適実施例を解説したが、いくつかの変形例を付け加える。2個のセンサーコイル形状を解説したが、いくつかの他の形態も可能である。マグネタイザーはサンプルディスクに関して移動すると解説したが、ディスク及びカップ

リングされたステップモータを磁性ドライブ構造体に対して移動するようにすることもできる。環状コアを方形の断面形状で説明したが他の断面形状であってもよい。ディスク12上のドット11の形態のサンプル粒子の数も、例えば、サンプル要素の0.25mmドットに約10個の5ミクロンサイズの磁性粒子を含ませることも、あるいは、約1200の1ミクロンサイズの粒子を含ませることもできる。

【0032】

以上の実施例に対して当業技術者であれば本願発明の精神とスコープを逸脱せずいくつかの変更及び改良が可能であろう。それらは「特許請求の範囲」に含まれるものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は本願発明のデスクトップバージョンの斜視図である。

【図2】 図2は図1の発明のセンサーコイルの実施例の拡大平面図である。

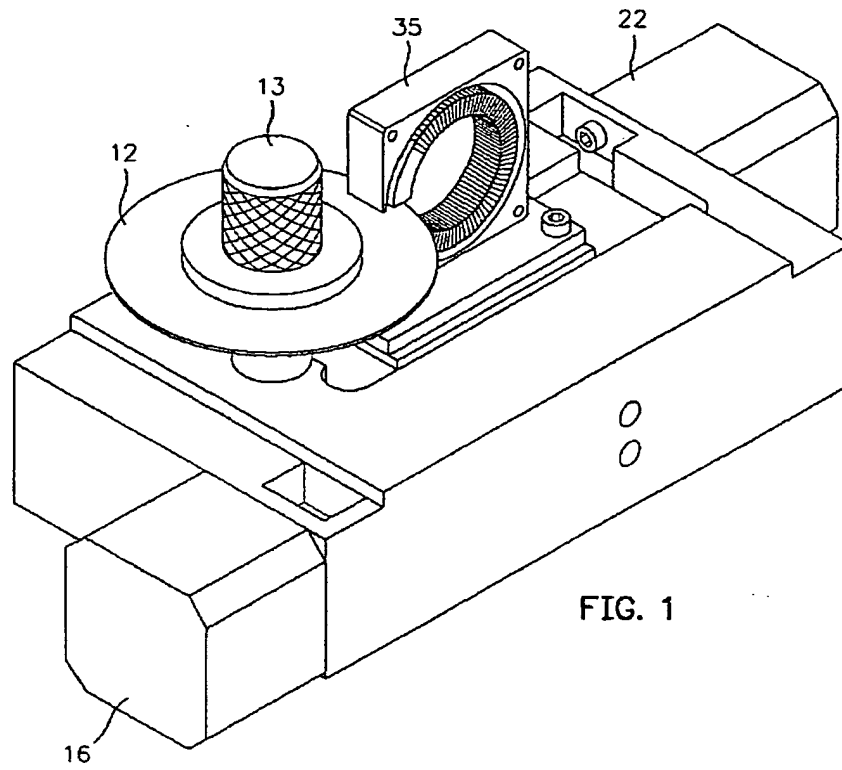
【図3】 図3は図1の発明の機械部分の概略斜視図である。

【図4】 図4は図1の発明の電気部分の概略図である。図4Aは図1のセンサーコイルを保持するサブストレートの拡大平面図である。図4Bはサブストレートの接続端子の金属シールドの斜視図である。

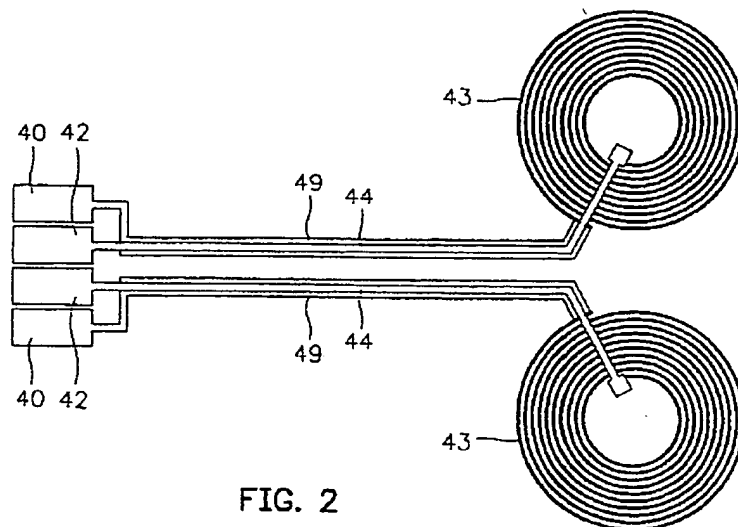
【図5】 図5は図1の発明のセンサーコイルの別実施例の拡大平面図である。

【図6】 図6は対象物質が脇を通過するときのセンサーコイルの出力を表す信号波形である。

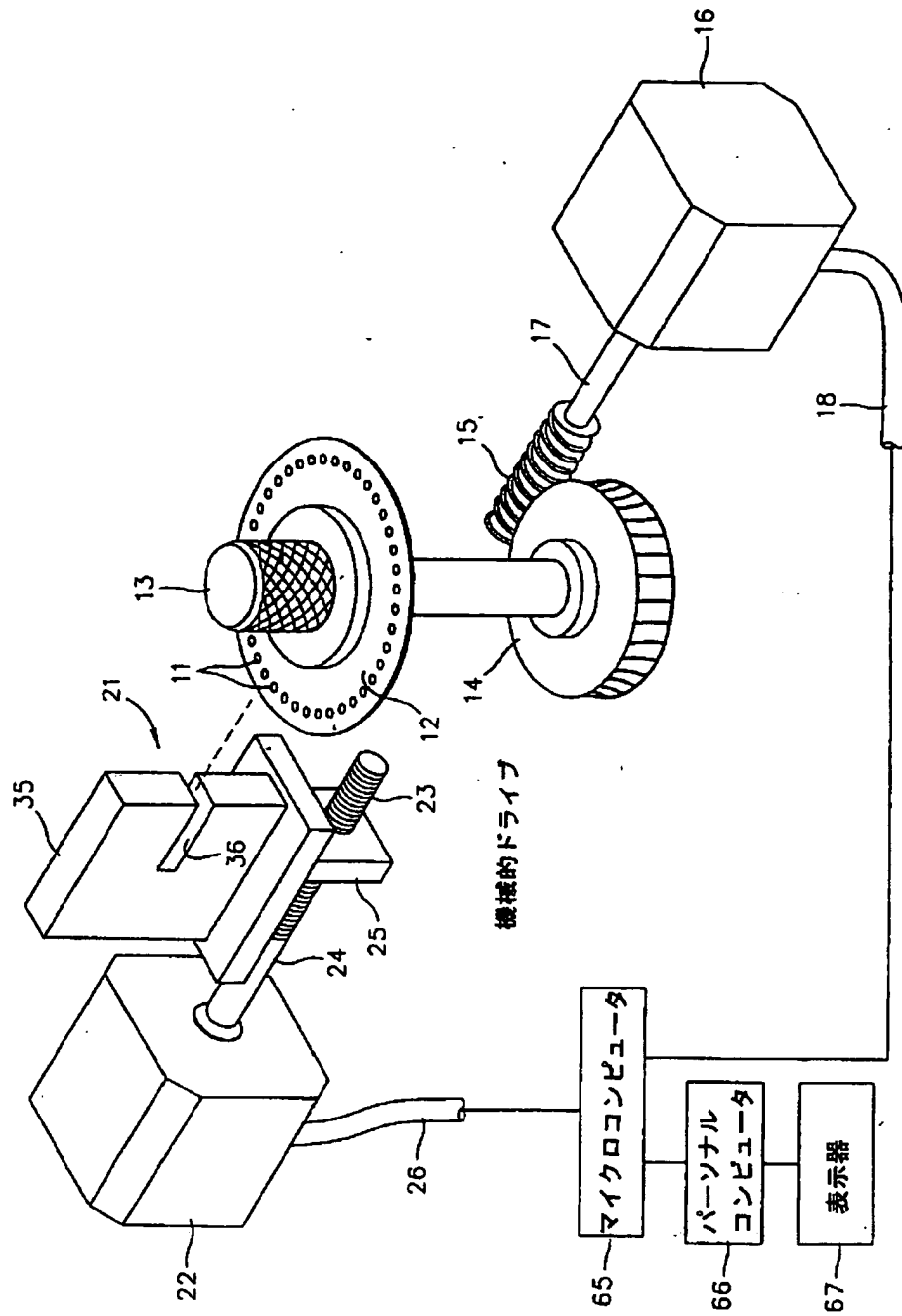
【図1】



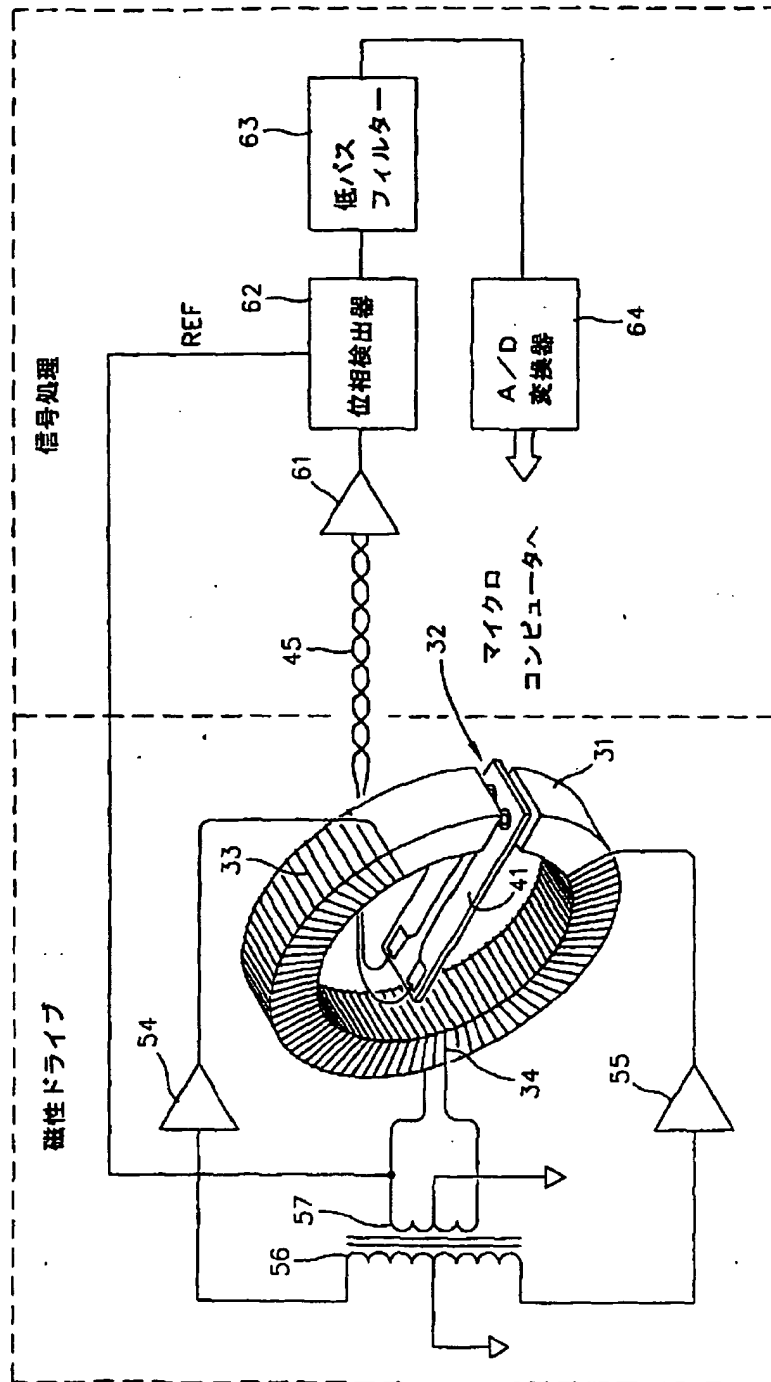
【図2】



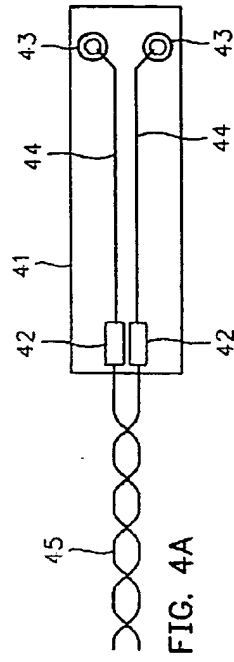
【図3】



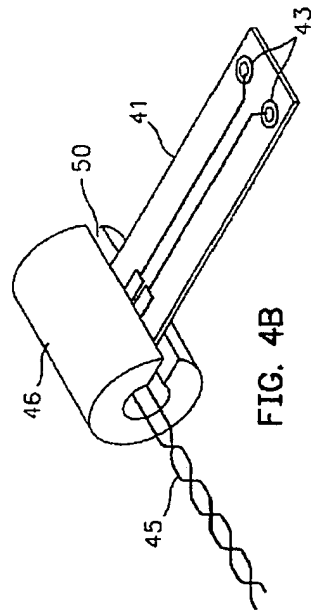
【図4】



【図4A】



【図4B】



【図5】

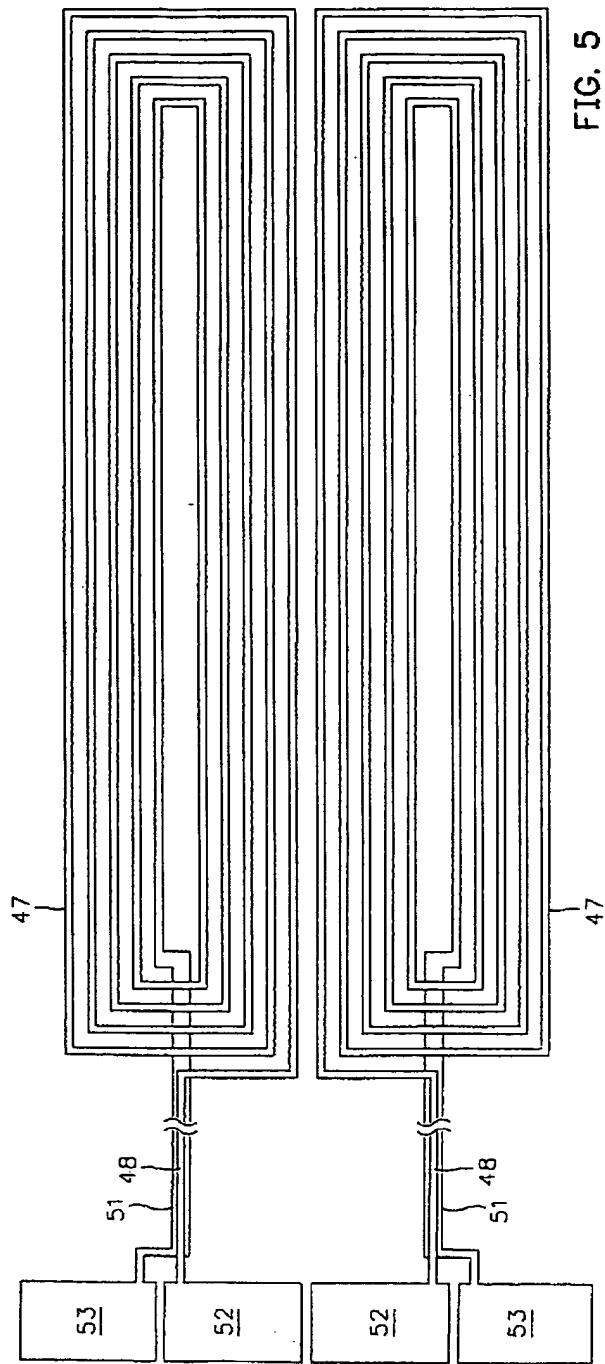
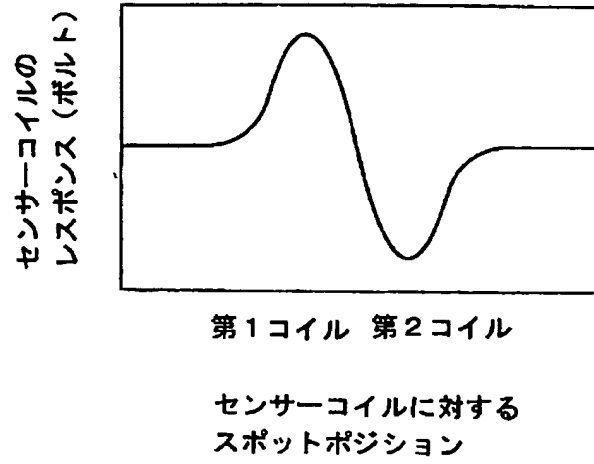


FIG. 5

【図6】



【手続補正書】

【提出日】平成13年2月14日(2001.2.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】ターゲット粒子の定量測定のための磁性粒子を採用する装置であつて、該磁性粒子と該ターゲット粒子とは結合されて磁性結合複合体サンプルを形成し、本装置は、

前記サンプルが定義されたパターンでデポジットされる可動サブストレート(12)と、

該サンプルに交互磁界を適用するマグネタイザーと、

出力信号コンダクター(45)を有した磁界(43)センサー要素と、

該サンプルを該磁界内に移動させ、得られた出力信号を有する該センサー要素と作用関係にする移動装置(22、23、24、25及び14、15、16、17)と、

プロセッサーとアナライザー要素を含んでおり、該センサー要素からの前記出力信号を変換させ、パターンにて前記サンプルの量の信号表示を提供する信号プロセッサー(62、64、65、66)と、
を含んでいることを特徴とする装置。

【請求項2】センサー要素は誘導センサーコイルであることを特徴とする請求項1記載の装置。

【請求項3】センサー要素は2つの離れたセンサーコイルであることを特徴とする請求項2記載の装置。

【請求項4】センサーコイルはグラジオメータ形態で接続されていることを特徴とする請求項3記載の装置。

【請求項5】センサーコイルは円形の螺旋形状であることを特徴とする請求項

3 記載の装置。

【請求項6】 センサーコイルは長方形であることを特徴とする請求項3記載の装置。

【請求項7】 移動装置はサンプルとマグネタイザーとの間で平面的モーションを提供することを特徴とする請求項1記載の装置。

【請求項8】 移動装置は、

マグネタイザーを可動サブストレートに対して線状に移動させるモータ（22）及びスクリュウ構造（23、24、25）と、

該可動サブストレートとサンプルとを所定の方式で該マグネタイザーを越えて移動させるモータ構造（14、15、16、17）と、

を含んでいることを特徴とする請求項7記載の装置。

【請求項9】 マグネタイザーは、

片側にギャップ（32）を有した環状コア（31）と、

該環状コアに巻き付けられ、該ギャップをオープン状態に残すドライブコイル（33）と、

AC電力を該ドライブコイルに適用する手段と、
を含んでいることを特徴とする請求項1記載の装置。

【請求項10】 環状コアとドライブコイルとにカップリングされているフィードバックループ（34）をさらに含んでおり、その出力は信号プロセッサ（62）に接続されており、該信号プロセッサに外部的要因による誤差を自己補正させることを特徴とする請求項9記載の装置。

【請求項11】 センサー要素（43）は、ギャップと固定関係にあつて該ギャップ内に延び入るセンサーサブストレート（41）上に搭載されていることを特徴とする請求項9記載の装置。

【請求項12】 センサー要素は、センサーサブストレートに搭載され、グラジオメータ形態で接続されている2つの離れたセンサーコイルであり、該センサーコイルはギャップ内に配置されていることを特徴とする請求項11記載の装置。

【請求項13】 信号プロセッサは、

センサー要素の出力にカップリングされている増幅器（61）と、

その出力信号をコンディショニングするために該増幅器に接続されている位相検出器(62)と、

該出力信号をデジタル形態に変換させるA/D変換器と、

そのデジタル信号を受領して有用な形態に変換させ、本装置にコントロール信号を提供するコンピュータ手段(65、66、67)と、
を含んでいることを特徴とする請求項1記載の装置。

【請求項14】可動サブストレートは、複数パターンのサンプルをデポジットできるディスクであり、

モータは信号プロセッサからの信号に従って該ディスクを回転させるステップモータであることを特徴とする請求項8記載の装置。

【請求項15】センサーサブストレートは長形であり、その手前側にボンディングパッド(40、42)を有しており、該ボンディングパッドには該センサーサブストレートの先端側に搭載されているセンサーコイルとの間で信号をコミュニケーションするコンダクター(44、49)が接続されており、該センサーサブストレートは、該ボンディングパッドと該センサーサブストレートの手前側の周囲に提供された導電シールド(46)をさらに含んでおり、ストレー信号と妨害ピックアップとを減少させることを特徴とする請求項12記載の装置。

【請求項16】磁性結合複合体サンプルを形成するために磁性粒子にカップリングされたターゲット粒子を定量測定する方法であって、

サブストレート(12)上に少なくとも1つのサンプルパターン(11)をデポジットさせるステップと、

所定の箇所に誘導センサーコイルに隣接させて磁界を発生させるステップと、

所定の方法で前記サンプルパターンを該磁界内で移動させ、そのパターンで前記磁性粒子を励起させ、内部に振動を発生させるステップと、

該磁性粒子からの該磁界振動を誘導センサーコイルにカップリングさせるステップと、

該誘導センサーコイル内で発生された電圧を検出するステップと、

該電圧の強度を測定し、振動する前記磁性粒子の量を決定するステップと、

を含んでいることを特徴とする方法。

【請求項17】検出ステップはグラジオメータ形態で接続されたペアのセンサーコイル(43)で達成されることを特徴とする請求項16記載の方法。

【請求項18】サブストレートは回転ディスクであることを特徴とする請求項16記載の方法。

【請求項19】磁界はドライブコイル(33)を巻き付けた環状コア(31)のギャップ(32)内で発生されることを特徴とする請求項18記載の方法。

【請求項20】ディスクの周辺の少なくとも一部に間隔を開けてサンプルパターン群をデポジットするステップと、

環状コアのギャップ内に該ディスクの周辺を移動させるステップと、

該ディスクを回転させ、該ギャップに前記サンプルパターンを通過させるステップと、

をさらに含んでいることを特徴とする請求項19記載の方法。

【請求項21】磁界はドライブコイル(33)を巻き付けた環状コア(31)内で発生され、変換ステップは信号プロセッサで達成され、本方法は、

前記ドライブコイルにACドライブ信号を適用して磁界を発生させるステップと、

該ドライブコイル内の該ACドライブ信号を表す信号を前記信号プロセッサ(62、64、65、66)にフィードバックするステップと、

該フィードバック信号を利用して外部の影響による誤差を補正するステップと、

をさらに含んでいることを特徴とする請求項16記載の方法。

【手続補正2】

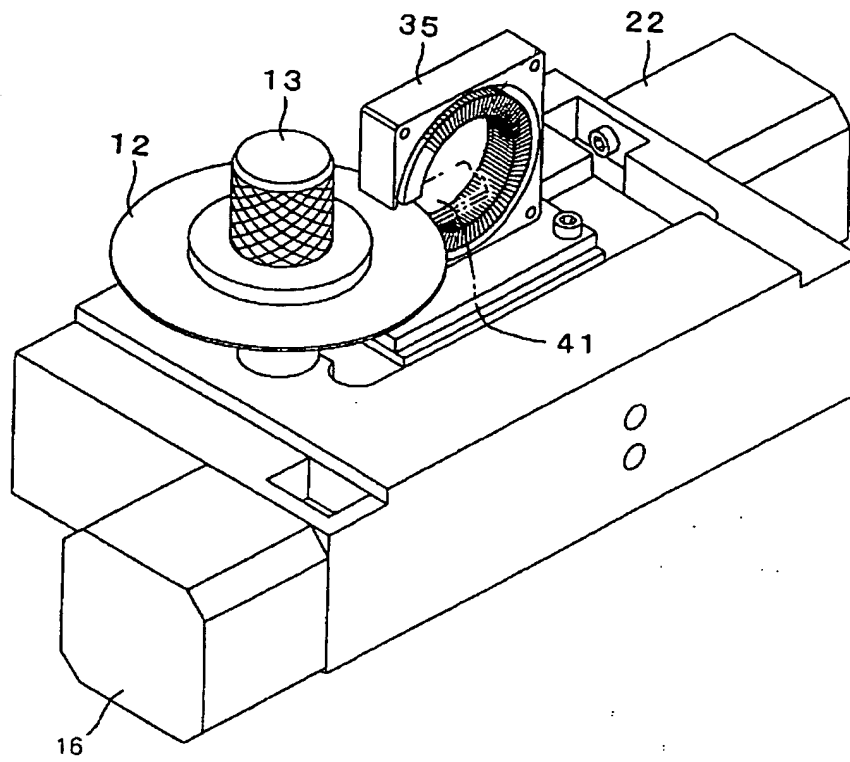
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図1

【補正方法】変更

【補正内容】

【図1】



【手続補正3】

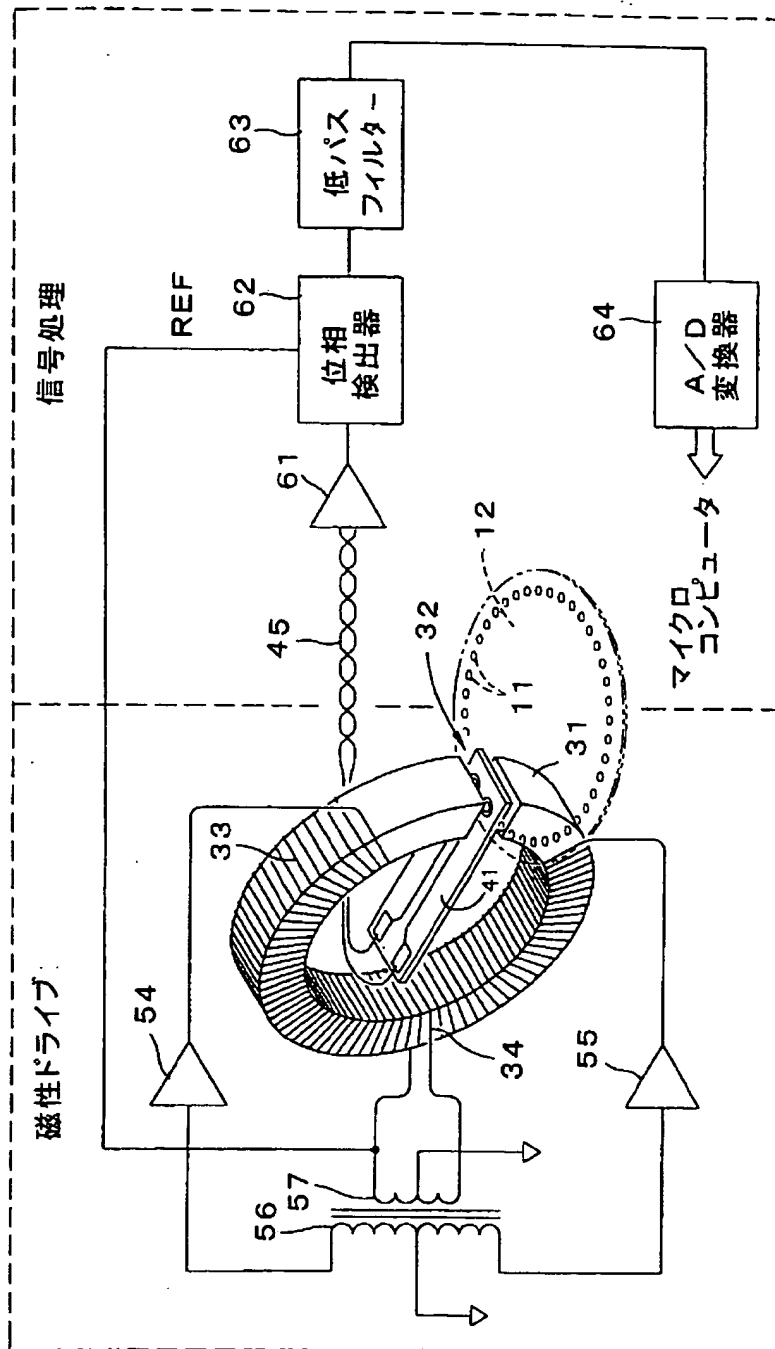
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図4

【補正方法】変更

【補正内容】

【図4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter-
national Application No.
PCT/US 98/17815

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 G01N33/543

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | EP 0 625 708 A (FUJIREBIO INC) 23 November 1994 see abstract see column 1, line 5 - line 10 see column 13, line 16 - line 23 see column 16, line 9 - line 18; figure 1 | 1,16 |
| A | EP 0 449 321 A (FUJIREBIO) 2 October 1991 see abstract see page 5, line 43 - line 50; figure 2 | 1-21 |
| A | US 5 558 839 A (MATTE ET AL.) 24 September 1996 see abstract see column 7, line 4 - line 63; figures 1-4 | 1-21 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 1998

Date of mailing of the international search report

03/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kempf, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Appl. No.

PCT/US 98/17815

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 625708 A | 23-11-1994 | JP 2809047 B | 08-10-1998 |
| | | JP 6324041 A | 25-11-1994 |
| | | JP 6324042 A | 25-11-1994 |
| | | AU 686604 B | 12-02-1998 |
| | | AU 6310794 A | 24-11-1994 |
| | | CA 2123644 A | 18-11-1994 |
| EP 449321 A | 02-10-1991 | AU 660814 B | 06-07-1995 |
| | | AU 4169793 A | 14-10-1993 |
| | | AU 640762 B | 02-09-1993 |
| | | AU 7397791 A | 03-10-1991 |
| | | CA 2039322 A | 01-10-1991 |
| | | DE 69130303 D | 12-11-1998 |
| | | JP 4218775 A | 10-08-1992 |
| | | KR 9514745 B | 14-12-1995 |
| | | US 5482839 A | 09-01-1996 |
| | | US 5158895 A | 27-10-1992 |
| | | US 5290708 A | 01-03-1994 |
| | | JP 4230859 A | 19-08-1992 |
| | | JP 5040122 A | 19-02-1993 |
| US 5558839 A | 24-09-1996 | FR 2679660 A | 29-01-1993 |
| | | AT 137024 T | 15-05-1996 |
| | | AU 648680 B | 28-04-1994 |
| | | AU 2045692 A | 28-01-1993 |
| | | CA 2074278 A | 23-01-1993 |
| | | DE 69209935 D | 23-05-1996 |
| | | DE 69209935 T | 02-10-1996 |
| | | DK 528708 T | 12-08-1996 |
| | | EP 0528708 A | 24-02-1993 |
| | | ES 2086688 T | 01-07-1996 |
| | | FI 923327 A | 23-01-1993 |
| | | GR 3019891 T | 31-08-1996 |
| | | JP 2510932 B | 26-06-1996 |
| | | JP 5203651 A | 10-08-1993 |
| | | US 5318914 A | 07-06-1994 |

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW